

DANIEL RECH RODRIGUES

REVISÃO DE LITERATURA: INOSITOL

São Paulo (SP), 10 de dezembro de 2011

## INOSITOL

O inositol é um polialcool cíclico, mais especificamente um ciclohexanohexol, um carboidrato cíclico com seis grupos hidroxil, um em cada carbono do anel. O mio-inositol – hexahidroxiciclohexano – é o mais antigo inositol conhecido, tendo sido isolado por Scherer em 1850 (Scherer 1850) a partir de extratos de músculo, sendo que denominou esta estrutura de inositol em função da raiz grega *inos*, referente a músculo. Fosfatos de inositol, fosfatidilinositídeos e glicosilfosfatidilinositóis abrangem um grupo diverso de compostos que contêm inositol, com grande complexidade estrutural e heterogeneidade e na sequência dos estudos se verificou a existência de outros oito estereoisômeros do inositol (Bouveault 1894), sendo o mio-inositol a forma mais prevalente na natureza. Esta forma predominante mostrou-se naturalmente abundante e trata-se de um componente comum de vários alimentos, principalmente grãos integrais, cereais, legumes, nozes e sementes 6 (Bohn 2008). O mio-inositol ocupa um lugar central no metabolismo do inositol, pois é o único isômero que pode ser sintetizado *de novo*, a partir da D-glucose-6-fosfato, e todos os outros isômeros derivam do mio-inositol.

O inositol pode ser obtido da alimentação, com a dieta usual fornecendo aproximadamente 1 g/dia (Holub 1986), ou pela conversão tecidual a partir da D-glucose-6-fosfato para D-inositol-3-fosfato, que a seguir pode então ser desfosforilado para inositol, sendo que os rins podem sintetizar até 4 g/dia (Clements e Diethelm 1979), assim como os testículos e o cérebro (Hauser e Finelli 1963), mas em menor quantidade.

A distribuição do inositol nos tecidos e no plasma varia bastante, sendo que, com exceção dos testículos, rins e lentes oculares, as concentrações no SNC são significativamente mais altas que fora dele, excedendo em 25 à 50 vezes a do fluido cérebro-espinal e 50 a 100 vezes a do plasma (Fisher, Novak e Agranoff 2002). Os valores absolutos variam com o decorrer do tempo e as medições no córtex temporal caem em aproximadamente 50% entre os 20 e os 90 anos (Stokes et al. 1983).

Para a manutenção da concentração intracelular do inositol as células, além da reciclagem dos segundos mensageiros de inositol fosfato, utilizam – se de três mecanismos. O primeiro é o transporte de inositol via carreadores específicos, composto por dois sistemas: um de receptação saturável, sódio dependente, que exhibe alta afinidade pelo inositol, é mediado pelo SMIT- sodium myo-inositol transporter-

(KWON et al.1992), sendo pH dependente e utilizando dois íons  $\text{Na}^+$  para cada molécula de inositol transportada; E outro denominado HMIT –  $\text{H}^+$  myo-inositol symporter- (ULDRY et al. 2001) presente quase que exclusivamente no SNC. A dependência destes dois carreadores em relação ao pH é inversa: enquanto a função do SMIT é progressivamente inibida com a redução do pH, o HMIT tem sua função aumentada em pH baixo. O segundo sistema é a ressíntese de inositol a partir da glucose -ou síntese *de novo*- que ocorre em vários órgãos, como o cérebro, rins, testículos e fígado e que tem duas etapas de sua via metabólica passível de inibição pelo lítio. A primeira etapa utiliza a enzima D-inositol-3-fosfato sintase e requer NAD oxidado, sendo estimulada pelo  $\text{NH}_4^+$  e  $\text{K}^+$  e inibida pelo  $\text{Li}^+$ . A seguinte etapa é catalizada pela enzima inositol monofosfatase -IMPase- que é dependente de  $\text{Mg}^{2+}$  e pode sofrer inibição pelo  $\text{Li}^+$  (Eisenberg 1967). O último meio de equilíbrio do inositol intracelular é o efluxo do mesmo, em situações de stress hipotônico, via difusão facilitada, através de um canal de cloro não específico, designado como VSOAC, volume-sensitive organic osmolite anion channel (Jackson e Strange 1993).

As funções do inositol são inúmeras e variam conforme sua configuração bioquímica, os fosfolipídios de inositol, por exemplo, tem papel essencial na transdução celular de sinais (Fisher et al. 1992), atuando no ciclo fosfatidil-inositol, como segundo mensageiro utilizado por receptores colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. As formas fosforiladas do inositol também participam de funções fundamentais da célula, como sinalização de membrana, manutenção do citoesqueleto, regulação da sobrevivência e morte celular, produção de ácido araquidônico entre outras. O inositol 1, 4, 5 – trifosfato tem papel central na mobilização do cálcio intracelular; o inositol hexafosfato, por sua vez, tem potente ação antioxidante, através da quelação de cátions bivalentes, prevenindo a formação de ROS e apresentando ação anticancerígena. A sua possível aplicação em doenças cardiovasculares se justifica por possuir também ação anti-agregante plaquetária e redutora de lipídios (Vucenik 1999), apesar do estudo citado apresentar um numero de participantes bastante reduzido. O mio-inositol inibe a replicação do vírus HIV-1, com possível ação na fase replicativa do vírus (Otake 1999), modula a secreção de insulina no pâncreas e inibe a cristalização do oxalato de cálcio urinário, prevenindo os cálculos renais. Outra área de enorme importância do inositol é a regulação do volume celular, onde eletrólitos e partículas osmoticamente ativas estão em constante fluxo. Nos casos de mudanças agudas na tonicidade, a manutenção do

volume celular se dá pela troca de íons como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> ou Cl<sup>-</sup>, porém nos casos de mudanças crônicas da tonicidade o controle se dá pelo transporte de osmólitos orgânicos, primariamente o inositol (Strange 1992; Lang 1998). A diminuição de ATP em situações de hipoxia pos-AVC pode acarretar em diminuição do efluxo de inositol, com conseqüente piora do edema neuronal (Jackson 1994).

Como se pode ver, as aplicações clínicas do inositol podem ser tão amplas quanto suas funções no organismo, porém, se destacam suas possibilidades de uso no tratamento das desordens neurológicas e psiquiátricas. Estudos mostram que a administração de inositol poderia aliviar os sintomas relacionados a neuropatia diabética, sendo demonstrada essa possibilidade em quadros desta patologia induzidos experimentalmente (Yorek et al. 1993). A inibição da recaptação do inositol em nervos periféricos estaria implicada na etiologia do quadro, com a hiperglicemia levando a uma redução do inositol intracelular pela ativação da enzima aldose redutase, o que levaria a um acúmulo de sorbitol e inibição da recaptação do inositol, com conseqüente diminuição do inositol intracelular. Berridge et al. questionaram a possibilidade de que o efeito do lítio no controle de quadros de mania pode estar ligado ao papel deste no equilíbrio do lítio intracelular, através do bloqueio da enzima IMPase (Berridge et al. 1982) que, como se viu anteriormente, é fundamental na síntese *de novo* do inositol e pode ser inibida pelo lítio. Outra possibilidade é de que este bloqueio, por levar a um aumento muito grande, de até 20 vezes na quantidade cerebral total dos fosfatos de inositol, seria o mediador dos efeitos terapêuticos do lítio (Agranoff e Fisher 2001).

Os quadros depressivos são cada vez mais freqüentes no dia-a-dia dos consultórios de qualquer especialidade, portanto é de interesse geral a aplicabilidade do inositol nestes pacientes, principalmente pelo fato de seu uso, mesmo em altas doses, ser desprovido de efeitos deletérios. Nos quadros de depressão, tanto uni quanto bipolar, as concentrações de inositol estão significativamente diminuídas no líquido cefalorraquidiano destes pacientes, em relação a controles sadios (Barkai 1978). Sendo que nos trabalhos de Levine o uso de 12 g/dia de inositol ocasionou melhora significativa dos escores de depressão pela Hamilton Depression Rating Scale (Levine 1997). O uso do inositol poderia também ser efetivo no tratamento da síndrome do pânico e no transtorno obsessivo-compulsivo, conforme os estudos de Benjamin et al. e Fux et al., respectivamente (Benjamin et al. 1995). Em relação ao primeiro, os resultados foram tão efetivos quanto os obtidos com o uso de imipramina. Ainda nos

quadros de pânico, o inositol diminuiu o número de crises, comparado ao resultado do uso da fluvoxamina (Palatnik 2001). Em relação ao Mal de Alzheimer, as concentrações do inositol se mantêm inalteradas (Stokes e Hawthorne 1983) e se demonstrou que o myo-inositol pode formar complexos estáveis com oAB42, uma forma solúvel de amiloide presente nas placas. Então, diferentemente do que se poderia imaginar, o uso do inositol seria inefetivo ou até mesmo contra-indicado nesta patologia (Barak et al. 1996), assim como nos casos de TDAH, autismo e ainda nos quadros de esquizofrenia. É digno de nota também é o estudo de Berry, que levanta a hipótese de que alterações nas concentrações de inositol poderiam estar envolvidas na patogênese da síndrome de Down, induzidas por alterações na banda q22 do cromossomo 21, levando a um aumento de 30 a 50% na concentração de inositol no LCR e no cérebro dos portadores da síndrome, em relação aos controles (Berry 1995).

As concentrações de inositol no SNC também tem sido utilizadas como marcadores para diagnóstico diferencial em casos de declínio cognitivo, através de estudos pela espectroscopia de prótons por ressonância magnética (Wang et col. 2012).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRANOFF, B. W.; FISHER, S. K. Inositol, lithium and the brain. **Psychopharmacol. Bull**; 35, 5-18, 2001
- BARAK, Y.; LEVINE, J.; GLASMAN, A. et al. Inositol treatment of Alzheimer's disease: a double blind, crossover placebo controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*; 20, 729-735. 1996.
- BARKAI, A. L., DUNNER, D.L., GROSS, H.A. et al. Reduced myo-inositol levels in cerebrospinal fluid from patients with affective disorder. **Biol. Psychiatry**; 13, 65-72, 1978.
- BENJAMIN, J.; LEVINE, J.; FUX, M. et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. **Am. J. Psychiatry**; 152, 1084-1086. 1995.
- BERRIDGE M. J.; DOWNES C. P.; HANLEY M. R. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. **Biochem J**; 206, 587-595, 1982.
- BERRY, G. T.; MALLEE, J.J.; KWON, H.M. et al. The human osmoregulatory Na<sup>+</sup>/myo-inositol cotransporter gene (SLC5A3): molecular cloning and localization to chromosome 21. **Genomics**; 25, 507-513. 1995.
- BOHN, L.; MEYER, A.S.; RASMUSSEN, S.K. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. **J. Zhejiang Univ Sci B**; 9 (3): 165-91, 2008.
- BOUVEAULT, L. De l'isométrie optique dans les corps à chaînes fermées. **Bull la Société Chimique Paris**; 11, 44-147, 1894
- CLEMENTS R.S. Jr and DIETHELM A.G. The metabolism of myo-inositol by the human kidney. **J. Laboratory Clin. Med**; 93, 210-219, 1979.
- FISHER, S.K.; NOVAK, J.E.; AGRANOFF, B.W. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. **J. Neurochem**; 82 (4): 736-54, 2002.
- FISHER, S.K.; HEACOCK A.M; AGRANOFF, B.W. Inositol lipids and signal transduction in the nervous system: an update. **J. Neurochem**; 58. 18-38, 1992.
- HAUSER G. AND FINELLI V. N. The biosynthesis of free and phosphatide myo-inositol from glucose in mammalian tissues. **J. Biol. Chem**; 238, 3224-3228, 1963.
- HOLUB B. J. Metabolism and function of myo- inositol and inositol phospholipids. **Annu. Rev. Nutr**; 6, 563-597, 1986.

JACKSON P.S. and STRANGE K. Volume-sensitive anion channels mediate swelling-activated inositol and taurine efflux. **Am. J. Physiol**; 265, C1489-C1500, 1993.

JACKSON P.S.; MORRISON R.; STRANGE K.. The volume –sensitive organic osmolyte-anion channel VSOAC is regulated by nonhydrolytic ATP binding. **Am. J. Physiol**; 267, C1203-C1209, 1994.

KWON H.M., YAMAUCHI A., UCHIDA S., et al. Cloning of the cDNA for a Na<sup>+</sup>/myo-inositol cotransporter, a hypertonicity stress protein. **J. Biol. Chem**; 267, 6297-6301, 1992.

LANG, F.; BUSCH G. L.; RITTER M. et col. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. **Physiol. Rev**; 78, 247-306, 1998.

LEVINE, J. Controlled trials of inositol in psychiatry. **Eur. Neuropsychopharmacol**; 7, 147-155, 1997.

OTAKE, T.; MORI, H.; MORIMOTO, M. et al. Anti-HIV-1 activity of myo-inositol hexaphosphoric acid (IP6) and myo-inositol hexasulfate (IS6). **Anticancer Res**; 19: 3723-3726, 1999.

PALATNIK, A.; FROLOV, K.; FUX, M. et al. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. **J. Clin Psychopharmacol**; 21 (3): 335-9, 2001.

SCHERER, J. Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische gewonnene Zuckerart. **Liebigs Ann. Chem**; 73, 322-328, 1850.

STOKES C.E., GILLON K.R. and HAWTHORNE J.N. Free and total lipid myo-inositol concentrations decrease with age in human brain. **Biochim. Biophys. Acta**; 753, 136-138, 1983.

STRANGE, K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. **J. Am. Soc. Nephrol**; 3, 12-27, 1992.

VUCENIC, I.; PODCZASY, I.J.; SHAMSUDDIN, A.M.. Antiplatelet activity of inositol hexphosphate (IP6). **Anticancer Res**; 19 (5A): 3689-93, 1999.

ULDRY, M., IBBERSON M., HORISBERGER, J.D., et al. Identification of a Mammalian H (+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. **EMBO J**; 20, 4467-4477, 2001.

WANG, et col. Using próton magnetic ressonance spectroscopy to identify mild cognitive impairment. **International Psychogeriatrics/IPA**; 24 (1), 19-27. 2011.

YOREK M. A.; WIESE T. J.; DAVIDSON E. P. et col. Reduced motor nerve conduction velocity and Na(+)-K(+)-ATPase activity in rats maintained on l-fucose diet. Reversal by myo-inositol supplementation. **Diabetes**, 42 , 1401-1406, 1993.